



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE
NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA
RESPUESTA Y SUPERVIVENCIA EN EL
MIELOMA MÚLTIPLE**

**IMPACT OF THE USE OF NEW TREATMENTS IN
THE RESPONSE AND SURVIVAL IN MULTIPLE
MYELOMA**

Autor: MARCOS ORTIZ GUTIÉRREZ

Director: ENRIQUE M. OCIO SAN MIGUEL

Índice

Resumen	1
Palabras clave	1
Summary.....	1
Key words.....	2
Introducción	3
Concepto y Epidemiología	3
Etiopatogenia del mieloma múltiple	3
Diagnóstico	4
Pronóstico	4
Tratamiento en pacientes jóvenes y <i>fit</i>	5
Terapia de consolidación	6
Terapia de mantenimiento	6
Tratamiento en pacientes de mayor edad no candidatos a TASPE	6
Recaída.....	7
Evolución y actualidad del mieloma múltiple.....	7
Hipótesis	9
Objetivos.....	9
Metodología	10
Resultados	11
Características de la población analizada	11
Análisis de la Respuesta	13
Análisis de Supervivencia.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	18
Agradecimientos.....	20
Bibliografía.....	21

Resumen

El tratamiento farmacológico del MM ha cambiado de forma relevante en los últimos años. A los antiguos esquemas quimioterápicos se han unido los fármacos inmunomoduladores y los inhibidores del proteasoma. Más recientemente se ha comenzado a estudiar el uso anticuerpos monoclonales frente a la molécula de superficie CD38 con aparentes aumentos de la eficacia del tratamiento. En España, algunos de estos fármacos o combinaciones aún no están disponibles para su uso habitual y solo están disponibles en el contexto de ensayos clínicos con la intención de conocer su papel en la eficacia y su posible toxicidad. Se han analizado los resultados en cuanto a respuesta y supervivencia de los pacientes de nuevo diagnóstico de MM y no candidatos a trasplante tratados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde 2017 hasta noviembre de 2020 que han recibido tratamientos estándar frente a aquellos que han recibido tratamientos que incluían nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales o inhibidores del proteasoma de 2ª generación) dentro de ensayos clínicos. Se ha observado una mejora de las respuestas globales (94,4% vs. 81,3%. $p=0,174$) en los pacientes recibiendo nuevos tratamientos, a expensas, fundamentalmente de respuestas de alta calidad (\geq MBRP 83,3% vs. 45,8%. $p=0,06$). En cuanto a los datos de supervivencia, el uso de nuevas combinaciones resultó en una clara ventaja en la SLP con una mediana de 19 meses vs no alcanzada ($p=0,007$) que fue de 88,1% vs 40,8% a los 2 años. Esto se tradujo también en una ventaja en la supervivencia global de 94,4% vs 44,8% a los 3 años. En conclusión, estos datos demuestran los avances que están teniendo lugar en el tratamiento de los pacientes con MM en los últimos años.

Palabras clave: mieloma múltiple, tratamiento, anticuerpo monoclonal, inhibidor del proteasoma.

Summary

Treatment for multiple myeloma has outstandingly changed in the last years. To the more classical chemotherapeutic schemes other agents such as proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs were added. More recently, monoclonal antibody against CD38 have shown significant improvements in the efficacy of the conventional schemas. In Spain, some of the drugs or combinations are not yet available for everyday use and are only available in the context of clinical trials designed to prove their role in treatment efficacy and their possible adverse effects. This study evaluated the outcomes in terms of response and survival of patients with a new diagnosis of multiple myeloma and candidates to receive ASCT since 2017 until November 2020 in the University Hospital Marqués de Valdecilla treated with conventional regimens vs those that received novel schemes or combinations (monoclonal antibodies or 2nd generation proteasome inhibitors) within clinical trials. An improvement of overall response rate was observed (94,4% vs. 81,3%. $p=0,174$) in patients receiving new treatments, at the expense, mainly of high-quality responses (\geq MBRP 83,3% vs. 45,8%. $p=0,06$). Regarding survival data, the use of new combinations resulted in a clear advantage in PFS with a median of 19 months vs. not reached ($p=0,007$), that was 88,1% vs 40,8% at 2 years. This also resulted in an advantage in the overall survival of 94,4% vs 44,8% at 3 years. In conclusion, these

data demonstrate the advances that are taking place in the treatment of patients with MM in recent years.

Key words: multiple myeloma, treatment, monoclonal antibody, proteasome inhibitor.

Introducción

Concepto y Epidemiología

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna hematológica que consiste en el acúmulo de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea y la producción, por parte de estas, de una proteína monoclonal. El MM produce disfunción de varios órganos, fundamentalmente, hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (conocidos como criterios CRAB [*Calcio, Renal, Anemia, Bone/Hueso*]).

El MM conforma el 1% de las enfermedades neoplásicas y es la segunda afectación maligna hematológica en los países de alta renta, con una incidencia de 4,5-6 casos por 100 000 personas por año. Tiene una mediana de 70 años para la aparición de los primeros síntomas.(1)

La incidencia es más elevada en Europa Occidental, Norteamérica y Oceanía que, en Asia, África Subsahariana entre otros factores probablemente por variaciones en el diagnóstico. Desde 1990 hasta 2016 la incidencia mundial de MM ha aumentado un 126% a causa del aumento de población, el envejecimiento de esta y un aumento en las tasas de incidencia en las edades más elevadas.(1)

El uso de nuevos fármacos, destacando los inhibidores del proteasoma, fármacos inmunomoduladores, y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales frente a moléculas de superficie, ha mejorado el pronóstico de los pacientes con MM.(2) En los últimos años, se estima que los pacientes candidatos a TASPE pueden llegar a alcanzar una supervivencia global de 10 años frente a los pacientes no candidatos, cuya supervivencia global es de 4-5 años.(3,4) La mayoría de pacientes con MM experimentan varias recaídas de la enfermedad siendo cada remisión consecutiva de menor duración que la anterior. En última instancia los pacientes con MM acaban falleciendo por afección de la propia enfermedad o complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Etiopatogenia del mieloma múltiple

El evento inicial para el desarrollo de MM es la adquisición de una hiperploidía o una traslocación que involucren al locus para el gen de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina.(5) Estas alteraciones genéticas se pueden ver ya en gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI) y en mielomas múltiples indolentes. A estas alteraciones se van sumando otras que ocurren en subpoblaciones, como aneuploidías, alteraciones en el número de copias, traslocaciones secundarias y mutaciones somáticas. Finalmente, todas estas mutaciones convergen en una disregulación del ciclo celular y otros mecanismos patogénicos.(6)

Tanto las alteraciones genéticas iniciales como secundarias tienen un papel importante en el pronóstico e implicaciones terapéuticas. Las traslocaciones t(4;14), t(14;16), t(14;20), la ganancia de 1q y la delección del(17p) donde se encuentra el gen TP53, se asocian a mal pronóstico.(7–9) Las alteraciones genéticas con mayor peso para el desarrollo de mieloma ocurren en estadios tempranos, viéndose menor cantidad de cambios entre el MM y el MM indolente que entre MM indolente y GMSI.(10)

En última instancia, a nivel etiológico hay una evolución simultánea de las células plasmáticas de mieloma y del microambiente en la médula ósea, con un aumento de células inmunes precancerosas y una pérdida de inmunidad antitumoral conforme la enfermedad se desarrolla.(11)

Diagnóstico

Algunos pacientes son identificados por la aparición de componente monoclonal en analíticas de rutina, pero la mayoría presentan signos de daño en órganos diana al momento del diagnóstico. Por ello, en ese momento se debe realizar una anamnesis detallada, un examen físico completo y los estudios analíticos pertinentes (proteinograma sérico, proteinograma de orina, proteinuria de Bence-Jones, bioquímica con función renal, LDH, calcio, niveles de hemoglobina...). La evaluación de lesiones óseas se realiza habitualmente mediante tomografía computerizada de baja dosis de cuerpo completo por su eficiencia.(12) Las guías de imagen recomiendan pruebas funcionales con un PET-TC con ¹⁸FDG o RM potenciada en difusión para la evaluación inicial y un mejor análisis de la respuesta y evolución.(12) También será necesario realizar una biopsia de médula ósea al inicio para evaluar el nivel de infiltración, y sobre esta análisis citogenéticos estudiando al menos las mutaciones de más alto riesgo.(13)

El pronóstico de los pacientes con MM depende de varios factores; entre ellos algunos intrínsecos al mieloma, alteraciones citogenéticas, tipo de mieloma, crecimiento extramedular, niveles de LDH; a la carga tumoral, β 2-microglobulina, trombocitopenia; y a las características del paciente, edad, fragilidad y comorbilidades, entre otras. El pronóstico a su vez también dependerá de la profundidad de respuesta al tratamiento.(13–15)

Pronóstico

El ISS (*International Staging System*) para el MM se basa en la β 2-microglobulina y en la albúmina como muestra de la carga tumoral y el estado del paciente.(16) El ISS ha sido actualizado en el ISS-R (*Revised International Staging System*) que añade al anterior la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14), t(14;16), del(17p)) y los niveles de LDH (Tabla 1).(17)

Tabla 1

ISS	
I	β 2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L y albúmina sérica > 3,5 g/dL
II	No se cumplen criterios de estadio I o III
III	β 2-microglobulina sérica > 5,5 mg/L
R-ISS	
I	Estadio ISS I con riesgo citogenético estándar y LDH sérica normal
II	No se cumplen criterios de estadio I o III
III	Estadio ISS III y citogenética de alto riesgo o LDH sérica elevada

La respuesta al tratamiento se evalúa mediante la proteína M en suero y orina, en combinación con la evaluación de la médula ósea. Además, es importante evaluar la

enfermedad extramedular mediante el uso de pruebas imagen, que tiene su cabida para el seguimiento o si hay un empeoramiento clínico que sugiera progresión, afectación extramedular o presencia de plasmocitomas.(18)

Actualmente en el tratamiento del MM los fármacos inmunomoduladores (lenalidomida principalmente) y los inhibidores del proteasoma (bortezomib y carfilzomib) son el pilar principal y configuran el estándar para la mayoría de los ensayos clínicos en los que se ponen a prueba terapias con nuevos fármacos. Los corticoesteroides en forma de prednisona, prednisolona o dexametasona están también presentes de forma prácticamente invariable en todas las pautas de tratamiento. La cuarta pata que se ha añadido recientemente y que ha ganado mucha importancia en el tratamiento de las recaídas y está ya empezando a formar parte pautas de primera línea, son los anticuerpos monoclonales frente a CD38 (daratumumab e isatuximab).(19)

Tratamiento en pacientes jóvenes y *fit*

La primera línea de tratamiento en los pacientes más jóvenes (normalmente menores de 70 años) y con mejores condiciones, más *fit*, es una terapia de inducción seguida de TASPE.(20,21) El objetivo es obtener la respuesta más profunda posible pues este hecho se relaciona con una mayor supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia global.(22) Sin embargo, se están empezando a recoger evidencias que podrían apoyar el retrasar el TASPE hasta la recaída en aquellos pacientes que obtienen una respuesta profunda con la inducción.(23) Los pacientes son clasificados como candidatos a TASPE o no en función de edad, de su nivel de actividad e independencia para actividades tanto básicas como instrumentales, del daño orgánico, y de la respuesta a la inducción; pues los pacientes refractarios al tratamiento no se benefician de ser sometidos a TASPE.(24)

Los actuales regímenes de inducción aprobados y reembolsados en nuestro país se basan en bortezomib, combinándose éste con dexametasona y un fármaco inmunomodulador; talidomida o lenalidomida. Así los tripletes resultantes serán bortezomib-dexametasona-talidomida (VTd) o bortezomib-dexametasona-lenalidomida (VRd) que, aunque no tiene precio reembolso se considera un estándar de tratamiento para muchos pacientes. La respuesta global con estos regímenes (se considera respuesta global el porcentaje de pacientes que alcanzan al menos respuesta parcial) es habitualmente del 80%, de los cuales aproximadamente un 40-50% obtiene una muy buena respuesta parcial o mejor. Realizando TASPE tras la inducción se consigue incrementar la respuesta en un 10-20%.(20)

A estos tripletes se les ha añadido nuevos fármacos como anticuerpos monoclonales anti-CD38 o se les ha cambiado el inhibidor del proteasoma por uno de segunda generación observando mejoras en la eficacia del tratamiento, en concreto respuestas más profundas.(25–27) El daratumumab ha sido aprobado por la FDA en septiembre de 2019 y por la EMA en enero del 2020 para su uso en el tratamiento de MM de nuevo diagnóstico en pacientes candidatos a TASPE, aunque, como se ha mencionado, estas combinaciones aún no están reembolsadas en nuestro país.

Terapia de consolidación

La consolidación consiste en un tratamiento de duración limitada usando el mismo régimen con el que inicialmente se induce al paciente. El objetivo es obtener una mayor respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. El resultado de la consolidación está sometido a debate por resultados contradictorios en diferentes ensayos clínicos. El beneficio parece depender en mayor medida del régimen concreto utilizado para la inducción y la profundidad de respuesta obtenida en ésta.(21,28) Otra estrategia es realizar un TASPE 3 meses tras el primero, lo que se conoce como TASPE en tándem y que se utiliza, fundamentalmente en pacientes con alto riesgo citogenético.

Terapia de mantenimiento

El mantenimiento por su parte consiste en el uso continuo de un tratamiento con la intención de mejorar la respuesta, aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La lenalidomida es el principal fármaco utilizado con este fin después de demostrar en varios ensayos clínicos aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.(26,27) Un metaanálisis ha mostrado que el uso de bortezomib también puede aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global(29), aunque su uso se ha reservado, fundamentalmente, para pacientes con MM con citogenética de alto riesgo.(23)

Tratamiento en pacientes de mayor edad no candidatos a TASPE

Las pautas para pacientes no candidatos a TASPE han sido desarrolladas hasta el momento pensando en pacientes mayores de 70-75 años o aquellos que, por sus características o comorbilidades, no se consideran aptos para recibir quimioterapia a altas dosis. Además, el uso de primeras líneas de alta efectividad ha aumentado la tendencia de retrasar el TASPE hasta la recaída en pacientes que serían candidatos, especialmente en aquellos que obtienen respuestas profundas con la terapia inicial.(23)

Actualmente los regímenes utilizados en pacientes no candidatos a TASPE son generalmente tripletes, e.g. VRd, ciclofosfamida-bortezomib-prednisona (CyBorPred), bortezomib-melfalán-prednisona (VMp).

Los pacientes no candidatos a TASPE no han obtenido la misma mejora que aquellos pacientes candidatos a este procedimiento en los últimos 10 años. Esto es en gran parte debido a una menor tolerancia a dosis altas y pautas con múltiples fármacos.(30) Esta situación está empezando a cambiar gracias a la mejora de los cuidados de apoyo, un mayor uso de pautas ajustadas a fragilidad y al desarrollo de regímenes más efectivos y tolerables tales como la dosificación de bortezomib con intervalos más amplios o el régimen VRd-lite.(31) El uso de TASPE en pacientes *fit* de mayor edad (70-75 años) sigue siendo estudiado y parece mostrar buenos resultados haciendo una selección cuidadosa de los pacientes.(32)

Recientemente, se ha evaluado la adición del AcMo anti-CD38 en esta primera línea de tratamiento de pacientes no candidatos a trasplante. Así, dos estudios fase II han

demostrado la ventaja de añadir daratumumab a los estándares VMP (D-VMp)(33) y a lenalidomida y dexametasona (DRd)(34).

El tratamiento continuado en pacientes que no han recibido TASPE también se ha convertido en un estándar actualmente, siendo los fármacos más utilizados lenalidomida, daratumumab o ixazomib.(23,33,35)

Una mayor atención a los pacientes de mayor edad y frágiles, el uso de herramientas para ponderar la fragilidad y la evaluación geriátrica han permitido obtener datos que apoyan el uso de regímenes ajustados por dosis e intervalo; mejorando así la tolerancia, la administración de tratamiento y el pronóstico clínico.(15) La estratificación según fragilidad en ensayos clínicos junto con la buena tolerancia de los anti-CD38 ha marcado un primer punto de apoyo para el cambio en el devenir de estos pacientes.

Recaída

La recaída del MM es inevitable para la mayoría de pacientes.(36) La recaída puede ser bioquímica cuando nos encontramos ante un aumento del componente monoclonal sérico o de las cadenas ligeras libres pero el paciente no presenta clínica de mieloma; o clínica cuando el paciente presenta clínica de mieloma que correlacionamos con la acción de este. Cuando ocurre se debe iniciar un tratamiento, que actualmente no tiene un estándar fijo óptimo.

En pacientes aptos para TASPE que no lo recibieron en su momento, éste se puede plantear como opción; así como en los pacientes que sean aptos y recibieron uno en su momento, siempre y cuando la respuesta haya sido de una duración considerable, unos dos años.(37)

Para el resto de pacientes se intentarán pautas basadas en fármacos diferentes a los inicialmente empleados. En aquellos pacientes que la respuesta al tratamiento inicial fuese considerable y la recaída se diese sin tratamiento con fármacos de ese grupo se puede reintentar una pauta similar. Actualmente se están obteniendo datos que apoyan que también puede ser de utilidad añadir a la pauta un AcMo Anti-CD38.(38)

A pesar de el gran abanico de opciones existentes, tenemos pacientes que recaen varias veces o se muestra refractarios a los tratamientos actualmente disponibles. En estos casos nos queda la opción de, a través de un ensayo clínico, utilizar nuevos fármacos: elotuzumab(39–41), un AcMo anti-SLAMF7; panobinostat(42), inhibidor de la pan-deacetilasa; selinexor(43), inhibidor de la exportina 1; o belantamab-mafodotín(44), un AcMo anti-BCMA conjugado con un inhibidor de los microtúbulos.

Evolución y actualidad del mieloma múltiple

El rápido desarrollo farmacológico y tecnológico ha supuesto una importante mejora para la supervivencia del paciente con MM. Sin embargo, también ha supuesto el incremento de costes y de diferencias globales en disponibilidad y reembolso de los nuevos fármacos debido a restricciones económicas.(1) Los ensayos clínicos pueden aportar datos para la aprobación de los fármacos y permitir que algunos pacientes accedan a ellos a pesar de un coste de reembolso por encima de los límites habituales;

pero necesitamos información de cómo funcionan en la práctica clínica real para poder esclarecer sus beneficios, toxicidad y tolerancia, y definir duración del tratamiento y efectos a largo plazo.(45,46)

El uso de estos fármacos en pacientes no típicamente incluidos en ensayos clínicos también nos aportará información sobre cómo debería orientarse su uso en una práctica real. Debemos tener en cuenta que estas terapias son habitualmente más intensivas e incluyen un mayor número de fármacos, formándose hasta cuadrupletes para los esquemas de tratamiento con la toxicidad que de ello puede derivar.

Con el avance de las pruebas diagnósticas para evaluar la enfermedad residual y el mayor conocimiento sobre la biología de la enfermedad podremos ir adaptando la intensidad y duración de los tratamientos de forma cada vez más precisa. El uso de biomarcadores como la expresión de ARNm de proteínas anti-apoptóticas podrá identificar pacientes subsidiarios de beneficiarse de ciertos tratamientos más adaptados, consiguiendo una reducción en la toxicidad y en los costes sanitarios.(19)

El aumento de supervivientes de MM lleva a la investigación de estrategias para lidiar con el daño producido por la enfermedad y el tratamiento para conseguir volver a un buen funcionamiento psicosocial y económico. Iniciativas como los nuevos modelos de programas para cuidado y ejercicio requieren de trabajo de colaboración multidisciplinar para maximizar sus efectos a largo plazo.(47)

Hipótesis

Nuestra hipótesis es que el uso de nuevas terapias que incluyan fármacos como inhibidores del proteasoma de segunda generación y AcMo anti-CD38 podrían resultar en una mejor eficacia en cuanto a respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes afectados por MM.

Objetivos

- Evaluar la eficacia en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global del uso de nuevas combinaciones no aprobadas en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TASPE, utilizadas en el contexto de ensayo clínico, y compararlas frente a un grupo de pacientes control que han sido tratados mediante esquemas convencionales.
- Analizar si hubo diferencias en las características basales de los pacientes que recibieron nuevos esquemas en el contexto de ensayo clínico y aquellos que recibieron esquemas clásicos que no incluían los fármacos más nuevos.

Metodología

Se incluyeron los nuevos diagnósticos de MM entre 2017 y noviembre de 2020 dentro del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. De esta base inicial se descontaron aquellos pacientes que fueron sometidos o son candidatos actualmente a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, se han descartaron también aquellos pacientes cuya afectación y clínica principal, y por lo tanto su pronóstico vital, dependía en mayor medida de estar afectados por amiloidosis que por su MM.

De los pacientes presentes en la base de datos resultante se ha obtenido la siguiente información a través del visor corporativo del Servicio Cántabro de Salud: fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, sexo, edad, primera línea de tratamiento, niveles de albúmina, β 2-microglobulina, LDH, alteraciones citogenéticas, anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas de mieloma, calcemia, ISS, ISS-R, respuesta máxima obtenida en primera línea, existencia de progresión, fecha de progresión, evento de exitus letalis, fecha de último seguimiento. Las determinaciones analíticas, las lesiones óseas y el ISS e ISS-R, recogidas son aquellas existentes al diagnóstico o las más cercanas en el tiempo de forma previa a iniciar el tratamiento. Los datos de ISS e ISS-R se han obtenido a partir de las determinaciones analíticas de albúmina, β 2-microglobulina, LDH y alteraciones citogenéticas siguiendo los criterios del IMWG (*International Myeloma Working Group*).⁽¹⁷⁾

Una vez recogidos estos datos fueron vertidos en una base estadística usando el programa SPSS. Con este se obtuvo un análisis descriptivo de la cohorte dividiéndola en dos ramas, aquellos pacientes que habían recibido nuevos tratamientos y aquellos que habían recibido tratamientos clásicos. Para el estudio se consideró como fármacos nuevos al inhibidor del proteasoma de segunda generación carfilzomib y a los AcMo anti-CD38, daratumumab e isatuximab; y con nuevas terapias o tratamientos a los esquemas que incluyen estos fármacos.

Una vez definidas estas dos poblaciones se analizaron las respuestas terapéuticas de ambas ramas, la diferencia en su supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Además, se realizaron dentro de las poblaciones análisis de supervivencia en función de los fármacos incluidos en los diferentes esquemas.

Resultados

Características de la población analizada

Se analizó un total de 66 pacientes, de los cuales 18 habían sido tratados con esquemas que incluían nuevos fármacos, mientras que 48 pacientes habían sido tratados con esquemas clásicos que no incluían fármacos nuevos. Los esquemas que han recibido los diferentes pacientes se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

<i>Clásicos</i>		<i>Nuevos</i>	
CyBorDex	7	VRDI	8
VMp	12	Dara-KRd	3
VMp-Ld	9	Dara-VMp	3
Mp	5	KRd	4
VRd	2	<i>Total</i>	18
Vd	6		
Rd	4		
Otros	3		
<i>Total</i>	48		

De los 18 pacientes con nuevos tratamientos 14 recibieron AcMo anti-CD38: 8 isatuximab en un esquema VRDI (bortezomib-lenalidomida-dexametasona-isatuximab) y 6 daratumumab en 2 esquemas diferentes, 3 Dara-VRd (daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona) y 3 Dara-VMp (daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona). Los 4 pacientes que no recibieron AcMo anti-CD38 recibieron carfilzomib en un esquema KRd (carfilzomib-lenalidomida-dexametasona).

De los 48 pacientes que recibieron esquemas clásicos como primera línea, 37 recibieron esquemas basados en bortezomib: 9 CyBorDex (ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona), 12 VMp (bortezomib-melfalán-prednisona), 9 VMP-Ld (VMp combinado con lenalidomida-dexametasona), 2 VRd (bortezomib-lenalidomida-dexametasona), 6 Vd (bortezomib-dexametasona), y 1 VTd (bortezomib-talidomida-dexametasona). De los 11 pacientes que no recibieron bortezomib, 5 recibieron Mp (melfalán-prednisona), 4 Rd (lenalidomida-dexametasona), 1 dexametasona en monoterapia, y 1 CyPred (ciclofosfamida-prednisona). De estos 48 pacientes un total de 15 recibieron un esquema que incluía lenalidomida.

Las características fundamentales de ambos grupos se resumen en la tabla 3. Como se puede ver la distribución entre sexos fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron nuevos tratamientos tendieron a ser más jóvenes que aquellos que carecieron de nuevos fármacos en sus esquemas de tratamiento (71[65-86] vs 76[63-92] $p=0,05$).

Tabla 3

		Tratamiento		p*
		Clásico (n=48)	Nuevo (n=18)	
Sexo	V	25 (52,1%)	8 (44,4%)	0,391
	M	23 (47,9%)	10 (55,6%)	
Edad		76 [63-92]	71 [65-86]	0,05
Anemia	No	27 (56,3%)	14 (77,8%)	0,091
	Sí	21 (43,8%)	4 (22,2%)	
Hipercalcemia	No	43 (89,6%)	17 (94,4%)	0,474
	Sí	5 (10,4%)	1 (5,6%)	
Insuficiencia renal	No	27 (56,3%)	14 (77,8%)	0,091
	Sí	21 (43,4%)	4 (22,2%)	
Lesiones óseas	No	18 (37,5%)	5 (27,8%)	0,332
	Sí	30 (62,5%)	13 (72,2%)	
CG alto riesgo	No	45 (93,8%)	17 (94,4%)	0,702
	Sí	3 (6,3%)	1 (5,6%)	
CG alto riesgo +1q	No	30 (62,5%)	9 (50%)	0,260
	Sí	18 (37,5%)	9 (50%)	
ISS	1	9 (18,8%)	9 (50%)	0,019
	2	12 (25%)	5 (27,8%)	
	3	27 (56,3%)	4 (22,2%)	
ISS-R	1	9 (18,8%)	7 (38,9%)	0,236
	2	32 (66,7%)	9 (50%)	
	3	7 (14,6%)	2 (11,1%)	

*Prueba exacta de Fisher para dicotómicas, t-student para continua; Chi-cuadrado de Pearson para categóricas

Los pacientes con nuevos tratamientos y tratamientos clásicos presentaron hipercalcemia y lesiones óseas al diagnóstico en un porcentaje similar. Los pacientes de la población con nuevos tratamientos tendieron a presentar menos anemia (Clásicos 43,8% vs Nuevos 22,2%) e insuficiencia renal (Clásicos 43,4% vs Nuevos 22,2%) al diagnóstico, sin tratarse de una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,091$ en ambos casos).

La presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, t(4;14), t(14;16), del(17p); se presentaron en un porcentaje similar en ambos grupos de pacientes. Al incluir la ganancia de 1q21 dentro de alteraciones de alto riesgo el porcentaje es mayor en el grupo de nuevos tratamientos respecto al de clásicos (50% vs 37,5%), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,26$).

En el grupo de pacientes que recibieron tratamientos clásicos hay un mayor porcentaje de pacientes con ISS elevado, en concreto pacientes con ISS III (Clásico 56,3% vs Nuevo 22,2%) (ISS $p=0,019$). Analizando el R-ISS estas diferencias se reducen, apareciendo los diferentes estadios en porcentajes similares (ISS-R II Nuevos 50% vs Clásicos 66,7%. ISS-R III Clásicos 14,6% vs Nuevos 11,1%. $p=0,236$) tanto en el grupo de pacientes con nuevos tratamientos como en el grupo de pacientes con tratamientos clásicos.

Análisis de la Respuesta

Respecto a la respuesta, en la figura 1 podemos ver como se distribuye la respuesta igual o mayor a RP (Respuesta parcial) según el grupo de tratamiento.

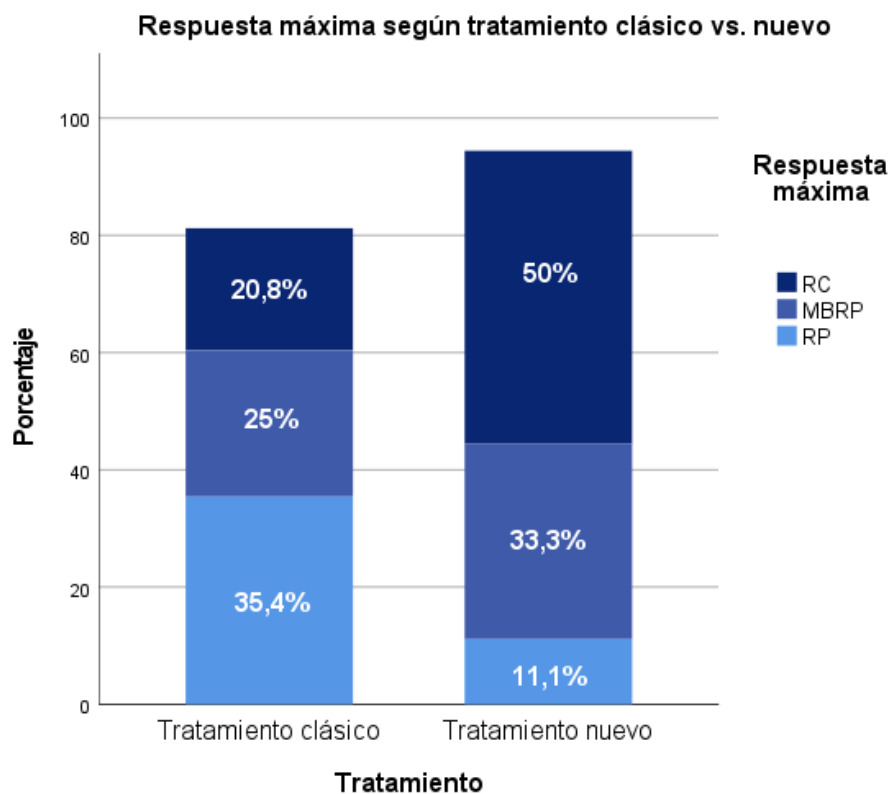


Figura 1

*Prueba exacta de Fisher: $p=0,174$ [RP vs <RP], $p=0,06$ [MBRP vs <MBRP], $p=0,023$ [RC vs <RC]

Inicialmente se analizó la respuesta obtenida por los pacientes que habían sido tratados con esquemas que incluían nuevos tratamientos frente a aquellos que recibieron tratamientos clásicos. Como se puede observar en la gráfica 1, la mayoría de los pacientes respondieron en ambos grupos de tratamiento, observándose una mayor tasa global de respuestas ($\geq RP$), aunque no estadísticamente significativa, en los pacientes que recibieron nuevos tratamientos frente a tratamientos clásicos (94,4% vs. 81,3%. $p=0,174$). Sin embargo, las mayores diferencias se observaron cuando se evaluaron las respuestas de alta calidad, es decir, MBRP o incluso RC. De hecho, un 83,3% de los pacientes que recibieron tratamientos nuevos alcanzaron MBRP o mejor frente a un 45,8% de pacientes con tratamientos convencionales ($p=0,06$). También hubo claras diferencias con respecto a las RC alcanzado en ambos grupos (50% vs. 20,8%. $p=0,023$).

Análisis de Supervivencia

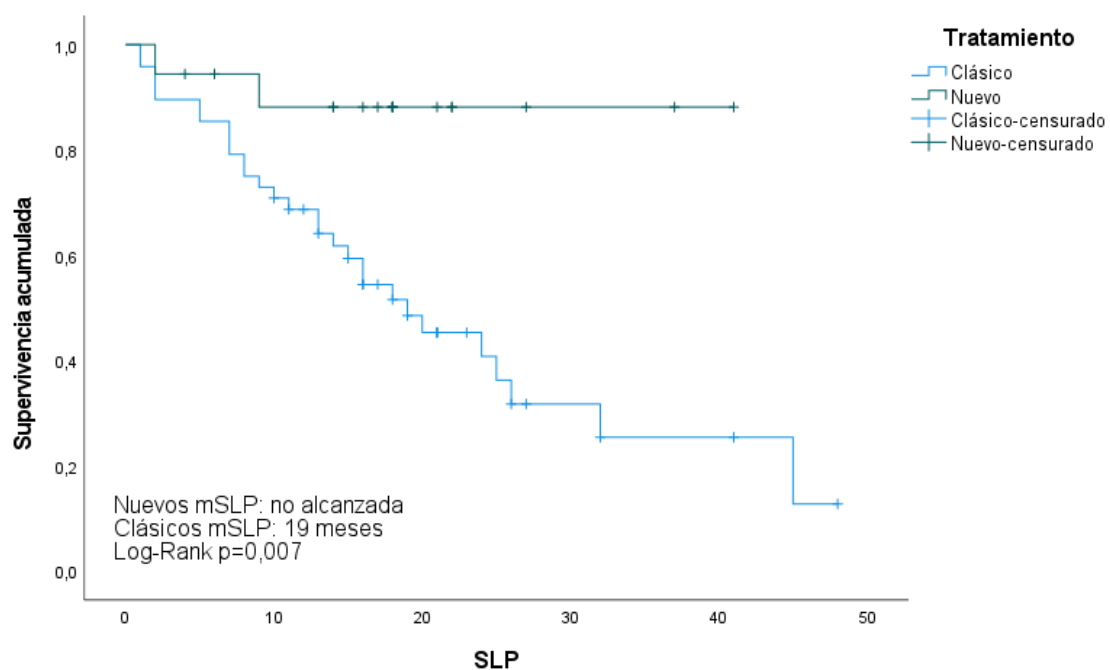


Figura 2

Como se puede observar en la figura 2, con una mediana de seguimiento de 18 meses [13-27], se observaron claras diferencias en la SLP de los pacientes tratados con tratamientos clásicos frente a aquellos tratados con nuevos tratamientos que tuvo una mediana 19 meses vs. no alcanzada respectivamente ($p=0,007$). De forma particularmente relevante, la supervivencia libre de progresión a 2 años fue de 40,8% para los esquemas clásicos de tratamiento mientras que para el grupo con nuevos tratamientos este porcentaje ascendía hasta un 88,1%.

Sin ser estadísticamente significativas también se vieron diferencias entre la supervivencia global de los pacientes que recibieron pautas clásicas y aquellos con pautas que incluían nuevos tratamientos ($p=0,059$) (Figura 3).

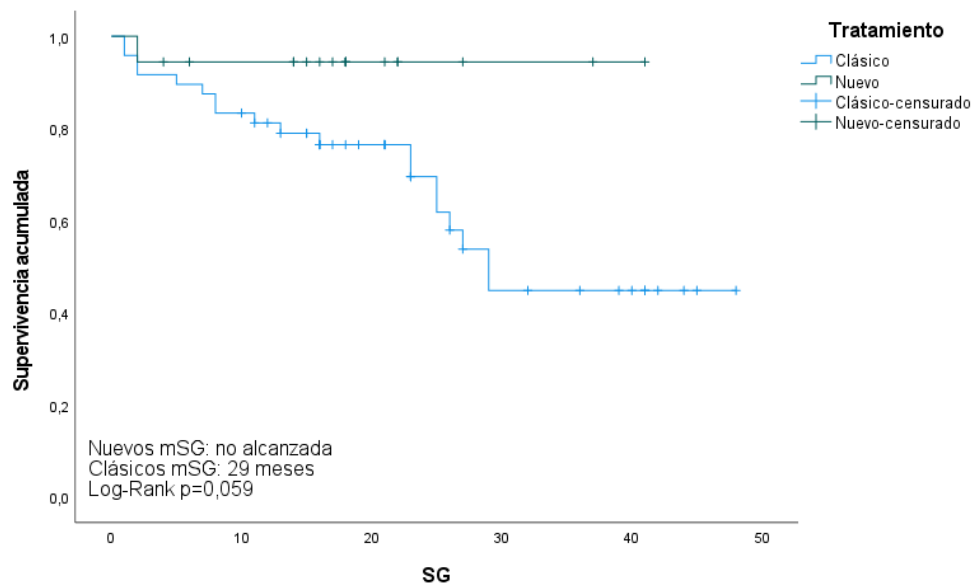


Figura 3

La mediana de supervivencia global para los nuevos tratamientos no fue alcanzada [2-41], presentando los tratamientos clásicos una mediana de supervivencia global de 29 meses [23-48]. A los 2 años de seguimiento la supervivencia global en el grupo de tratamientos clásicos fue del 69,5%, frente a un 94,4% en el grupo con nuevos tratamientos. A los 3 años la supervivencia global del grupo con pautas clásicas había descendido hasta 44,8% mientras para el grupo con nuevos tratamientos se mantenía en 94,4%.

Dada la heterogeneidad de tratamientos recibidos por los pacientes en la cohorte de terapia clásica, se diferenciaron en diferentes grupos en función de si incluían en su pauta inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores, uno de los dos tipos de fármacos o aquellos que no tuvieron ningún fármaco de este tipo en su tratamiento. La Figura 4 muestra las diferencias observadas en cuanto a la SLP.

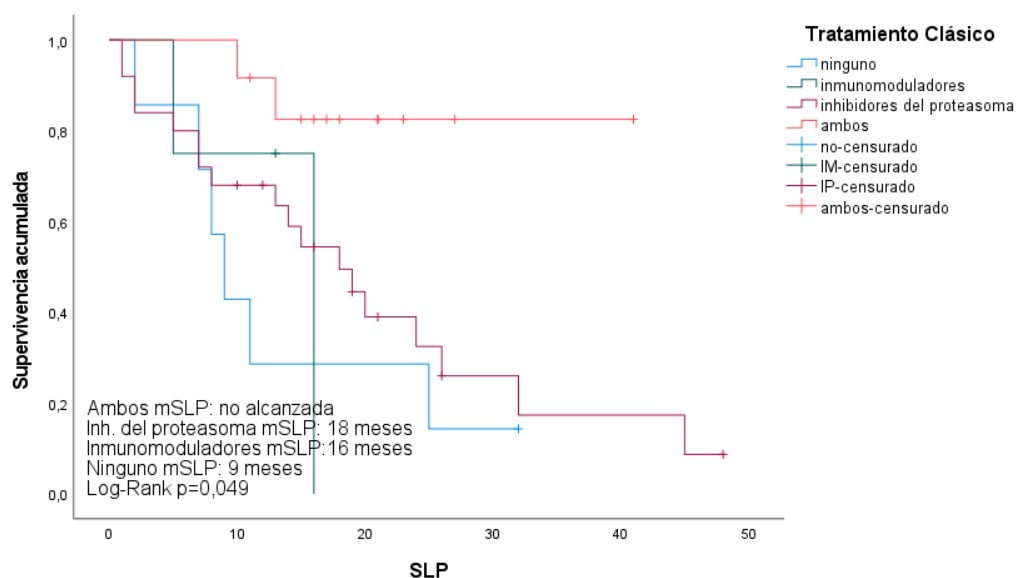


Figura 4

Así, la supervivencia libre de progresión tuvo una mediana de no alcanzada para el grupo con ambos fármacos, de 16 meses [5-16] para el grupo de inmunomoduladores, de 18 meses [7-32] para el grupo inhibidores del proteasoma y de 9 meses [7-25] para el grupo sin ninguno de sendos fármacos. Aquellos pacientes que habían recibido tanto inmunomoduladores como inhibidores del proteasoma en sus pautas tuvieron una supervivencia libre de progresión a los 2 años de un 82,5%; mientras que ningún paciente que hubiera recibido inmunomoduladores, pero no inh. del proteasoma estaba libre de progresión una vez alcanzados los 2 años. La supervivencia libre de progresión a los 2 años para los pacientes que recibieron inhibidores del proteasoma, pero no inmunomoduladores, fue del 32,5%. Aquellos pacientes que no recibieron ninguno de los dos tipos de fármacos tuvieron una supervivencia libre de progresión a los 2 años de 28,6%.

En cuanto a la supervivencia global, la mediana de supervivencia global no fue alcanzada en el grupo que recibió ambos fármacos, fue de 29 meses [13-48] para el grupo tratado con esquemas basados en el inhibidor del proteasoma, de 25 meses [5-36] para el grupo tratado con pautas basadas en fármacos inmunomoduladores, y de 23 meses [8-39] para el grupo que no recibió ni inmunomoduladores ni inhibidores del proteasoma. A los 2 años de seguimiento vemos en el grupo tratado con ambos tipos de fármacos una supervivencia global del 66,7%. Esta cifra a los dos años es de 65,4% para el grupo de inh. del proteasoma, de 75% para el grupo de inmunomoduladores y de 42,9% para el grupo sin ninguno de los dos tipos de fármacos. A los 3 años la supervivencia global en el grupo con ambos tratamientos se mantiene en 66,7%; mientras que en el grupo de inh. del proteasoma ha descendido a 39,6%, en el de inmunomoduladores a 37,5%, y en el de pacientes sin ninguno de estos fármacos a 42,9%.

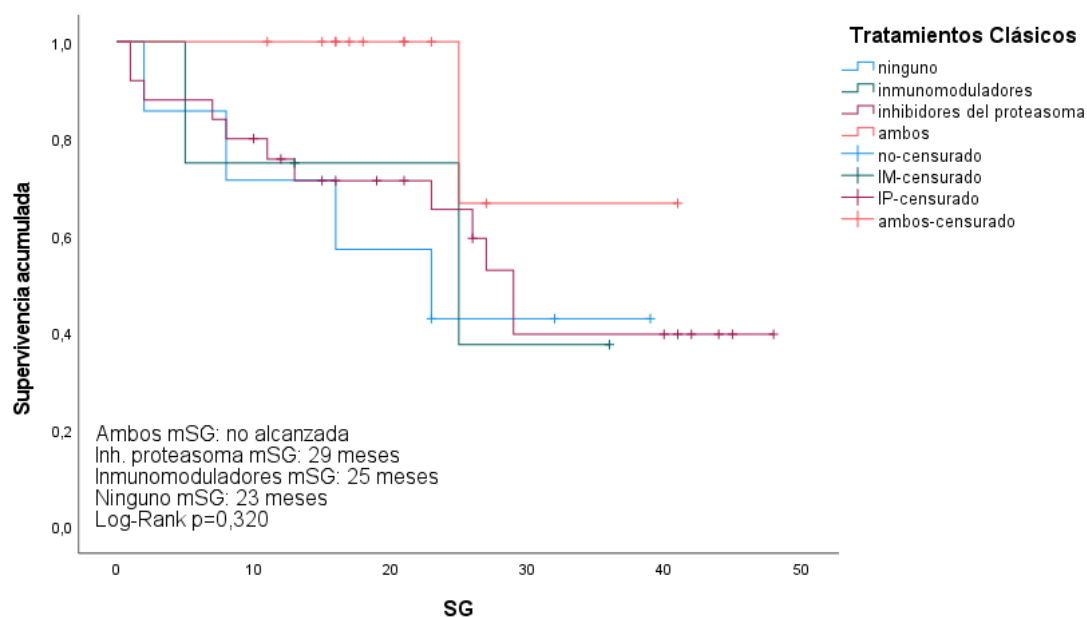


Figura 5

Discusión

Para este estudio se ha tomado como cohorte todos los nuevos diagnósticos en un periodo máximo de 4 años y se han obtenido los datos de su historia clínica realizando un seguimiento retrospectivo. Cantabria es una comunidad pequeña por lo que el número de pacientes, y más teniendo en cuenta que no entraban a estudio aquellos tratados mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, no es muy elevado, presentando el estudio una n total de 66 pacientes y con una mayoría de estos en la rama de tratamientos clásicos. Los pacientes tratados con nuevos fármacos pertenecen en su totalidad a ensayos clínicos, esto hace que todos hayan tenido que cumplir criterios de inclusión y ninguno de exclusión para los mismos. Esto último hace que se trate de una población muy seleccionada y su información no sea completamente extrapolable a la población general; en este caso a los pacientes afectados por MM en general. En cambio, los pacientes que han recibido tratamientos clásicos no están incluidos en ensayos clínicos en su totalidad y por ende no cumplen en su totalidad criterios de inclusión o cumplían algún criterio de exclusión. Esto crea diferencias entre las condiciones al diagnóstico de ambos grupos, así, podemos ver como los pacientes de tratamientos clásicos son de mayor edad y presentan más frecuentemente anemia e insuficiencia renal.

El estudio se ha realizado clasificando y analizando a los pacientes solo en función de su primera línea de tratamiento y no a posteriores líneas o a los fármacos utilizados para su fase mantenimiento de respuesta. Al no tenerse esto en cuenta se podría estar descartando parte del efecto de estos fármacos sobre la supervivencia global.

En cuanto al estudio de la respuesta no se encuentran diferencias si nos fijamos en la presencia de respuesta parcial o superior pudiendo decir que con ambas ramas de tratamiento se consigue una respuesta en la mayoría de pacientes. Dentro de esto hay

que señalar que sí que encontramos diferencias al centrarnos en si los pacientes obtienen respuestas de alta calidad MBRP y RC. Quedaría en este caso por determinar las diferencias que podrían existir entre los pacientes de ambos grupos que han alcanzado remisión completa, ya que no se especifica y de algunos pacientes no era posible obtener la información, de si se trataba de una respuesta completa estricta o inmunofenotípica.

El haber acotado el registro de pacientes a un periodo aproximado de 4 años permite que los tiempos de seguimiento tanto para el grupo de tratamientos clásicos como para el grupo de nuevos tratamientos sea más parecido y de esta manera comparables entre sí. En este caso podemos ver como se aprecia una mejora notable en la supervivencia libre de progresión. En el caso de la supervivencia global esta diferencia no llega a ser significativa. Para obtener una información más precisa de las diferencias existentes entre ambos grupos habría sido necesario un tiempo de seguimiento más elevado para obtener una mayor cantidad de registros de progresión y *exitus letalis*; y probablemente una n mayor.

Los objetivos de este estudio no atendían a la seguridad de los fármacos, lo cual sería otro aspecto importante por estudiar a la hora de valorar el uso de nuevos fármacos para tratar a pacientes de MM. En parte tenemos pacientes de mayor edad que habitualmente asocian más fragilidad y necesitan de mayores adaptaciones en sus dosis no pudiendo recibir dosis tan altas o teniendo que espaciarlas en el tiempo porque de manera contraria suelen desarrollar más efectos secundarios. Aplicar en estos pacientes regímenes con hasta cuatro fármacos muy probablemente aumentaría la tasa de efectos secundarios que sufren. Estos pacientes además son menos frecuentes en ensayos clínicos ya que no suelen cumplir los criterios necesarios para acceder, de manera que los datos sobre toxicidad en estos pacientes son más escasos en relación con aquellos más jóvenes y en mejores condiciones vitales.

Conclusiones

El grupo de pacientes con nuevos tratamientos tuvo una edad menor, y aparentemente un menor porcentaje de anemia y un menor porcentaje de insuficiencia renal. También fue peor el ISS de partida para el grupo de tratamientos clásicos, mientras que el ISS-R fue más similar entre ambos grupos. Estos datos se derivan, al menos en parte, de las diferencias existentes entre ambos grupos en cuanto a su inclusión o no en ensayos clínicos.

En cuanto a la eficacia de los tratamientos en el grupo de nuevos tratamientos se observó una mayor tasa de respuesta (\geq RP) y más concretamente un mayor porcentaje de respuestas de alta calidad, MBRP y RC. A su vez la supervivencia libre de progresión parece aumentar con el uso de nuevos tratamientos, mientras que para la supervivencia global sería necesario un mayor tiempo de seguimiento para observar diferencias o descartar su existencia.

Dentro de los pacientes con tratamientos clásicos se observó una mayor supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes que recibieron tanto inmunomoduladores

como inhibidores del proteasoma que en aquellos con solo uno de ambos fármacos o con ninguno.

Finalmente, estos resultados muestran la mejoría que se está produciendo en el terreno del Mieloma Múltiple gracias a la incorporación de nuevos tratamientos en el manejo de estos pacientes.

Agradecimientos

Quiero agradecerle en particular su labor como tutor al Dr. Enrique M. Ocio San Miguel por su paciencia conmigo y por la predisposición a hacer de este trabajo parte más de la docencia. Agradecer también en este punto a la Dra. Carmen M. Montes Gaisan por su ayuda; y por el tiempo y esfuerzo que ha invertido en prestármela.

Le doy las gracias a todas las personas que me han acompañado en estos 6 años de carrera, a mi familia, a mi pareja, a mis amigos, a la delegación de alumnos y a todos aquellos buenos docentes con los que me he cruzado. Probablemente la diferencia entre mi yo actual y el que acabó bachiller más de un lustro atrás no habría sido un objeto de tanto orgullo de no ser por vosotros.

Bibliografía

1. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global burden of multiple myeloma: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. En: JAMA Oncology [Internet]. American Medical Association; 2018 [citado 8 de junio de 2021]. p. 1221-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800065/>
2. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. noviembre de 2017;31(11):2443-8.
3. Rosinol Dachs L, Oriol A, Teruel AI, López de la Guía A, Blanchard MJ, Jarque I, et al. VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) As Pretransplant Induction Therapy for Multiple Myeloma: Definitive Results of a Randomized Phase 3 Pethema/GEM Study. *Blood*. 29 de noviembre de 2018;132(Supplement 1):126-126.
4. Tacchetti P, Dozza L, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Bringhen S, et al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Versus Thalidomide-Dexamethasone before and after Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Analysis of Phase 3 Gimema-MMY-3006 Study and Prognostic Score for Survival Outc. *Blood*. 29 de noviembre de 2018;132(Supplement 1):125-125.
5. González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. noviembre de 2007;110(9):3112-21.
6. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy JJ. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. julio de 2005;106(1):296-303.
7. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. agosto de 2017;17(9):543-56.
8. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*. febrero de 2012;26(2):349-55.
9. Weinhold N, Ashby C, Rasche L, Chavan SS, Stein C, Stephens OW, et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood*. septiembre de 2016;128(13):1735-44.
10. Bolli N, Maura F, Minvielle S, Gloznik D, Szalat R, Fullam A, et al. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. *Nat Commun*. agosto de 2018;9(1):3363.

11. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, Patel PH, Tytarenko R, Ashby C, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun.* agosto de 2017;8(1):268.
12. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* junio de 2019;20(6):e302-12.
13. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* junio de 2016;127(24):2955-62.
14. Kuiper R, Broyl A, de Knecht Y, van Vliet MH, van Beers EH, van der Holt B, et al. A gene expression signature for high-risk multiple myeloma. *Leukemia.* noviembre de 2012;26(11):2406-13.
15. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood [Internet].* 26 de marzo de 2015 [citado 8 de junio de 2021];125(13):2068-74. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/125/13/2068/1383978/2068.pdf>
16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mayo de 2005;23(15):3412-20.
17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol [Internet].* 10 de septiembre de 2015;33(26):2863-9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.2267>
18. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* agosto de 2016;17(8):e328-46.
19. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet [Internet].* 2021;397(10272):410-27. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5)
20. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* abril de 2017;376(14):1311-20.
21. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly

- diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a mul. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e456-68.
22. Lahuerta J-J, Paiva B, Vidriales M-B, Cerdón L, Cedena M-T, Puig N, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* septiembre de 2017;35(25):2900-10.
 23. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar M V, Hofmeister CC, Almula DK, Heffner LT, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* junio de 2020;38(17):1928-37.
 24. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev.* enero de 2020;82:101929.
 25. Landgren O, Sonneveld P, Jakubowiak A, Mohty M, Iskander KS, Mezzi K, et al. Carfilzomib with immunomodulatory drugs for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* septiembre de 2019;33(9):2127-43.
 26. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England).* julio de 2019;394(10192):29-38.
 27. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial. *Blood [Internet].* 20 de agosto de 2020 [citado 8 de junio de 2021];136(8):936-45. Disponible en: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/8/936/1755379/bloodbld2020005288.pdf>
 28. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* marzo de 2019;37(7):589-97.
 29. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J.* marzo de 2020;10(3):33.
 30. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, Striha A, Jones J, Shah V, et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia.* febrero de 2020;34(2):604-12.

31. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. julio de 2018;182(2):222-30.
32. Garderet L, Beohou E, Caillot D, Stoppa AM, Touzeau C, Chretien ML, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica*. noviembre de 2016;101(11):1390-7.
33. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. enero de 2020;395(10218):132-41.
34. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. mayo de 2019;380(22):2104-15.
35. Dimopoulos MA, Špička I, Quach H, Oriol A, Hájek R, Garg M, et al. Ixazomib as Postinduction Maintenance for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: The Phase III TOURMALINE-MM4 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. diciembre de 2020;38(34):4030-41.
36. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. octubre de 2016;175(2):252-64.
37. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label,. *Lancet Oncol*. julio de 2014;15(8):874-85.
38. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. octubre de 2016;375(14):1319-31.
39. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. julio de 2012;120(3):552-9.
40. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. agosto de 2015;373(7):621-31.
41. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from

the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. octubre de 2018;124(20):4032-43.

42. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. octubre de 2014;15(11):1195-206.
43. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. agosto de 2019;381(8):727-38.
44. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. febrero de 2020;21(2):207-21.
45. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. marzo de 2017;17(3):133-144.e1.
46. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J*. noviembre de 2018;8(11):109.
47. McCourt O, Fisher A, Ramdharry G, Roberts AL, Land J, Rabin N, et al. PERCEPT myeloma: a protocol for a pilot randomised controlled trial of exercise prehabilitation before and during autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *BMJ Open*. enero de 2020;10(1):e033176.